



# ヒトの誤嚥性肺炎と誤嚥性肺炎を想定したマウスモデルの炎症所見及びリンパ管新生亢進とVEGF受容体阻害療法の効果

著者	二瓶 真由美
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第16269号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/61156">http://hdl.handle.net/10097/61156</a>

## 学 位 論 文 要 約

博士論文題目 ヒトの誤嚥性肺炎と誤嚥性肺炎を想定したマウスモデルの炎症所見及び

リンパ管新生亢進と VEGF 受容体阻害療法の効果

東北大学大学院医学系研究科 専攻

内科病態学講座 呼吸器内科学分野

氏名 二瓶 真由美

来たる高齢化社会に向けて、誤嚥性肺炎に対する医療はますますその重要性を増している。しかし、誤嚥性肺炎は繰り返し発症する為、抗生剤の反復投与による耐性菌の出現や、病態の解析・新規治療法の開発に適した動物モデルが少ないなど、解決すべき問題点も多い。

本研究では、誤嚥性肺炎では炎症を惹起する誤嚥物への繰り返す曝露で、気管や肺で持続的に炎症が続いていると仮定し、さらにその重要な所見としてリンパ管新生亢進や血管のリモデリング、リンパ濾胞が認められるのではないかと考えた。

以上を踏まえ本研究では、1)誤嚥性肺炎マウスの作成、2) 誤嚥性肺炎におけるリンパ管新生亢進、血管のリモデリングを含む炎症性変化の検証、3)リンパ管新生の亢進を阻害することによる誤嚥性肺炎への治療効果の検証を行い、誤嚥性肺炎の病理学的所見を中心とした解析による新たな治療戦略の開発を目的とした。

不顕性誤嚥を模し、LPS 溶液と胃液成分のペプシンを塩酸で調整した溶液2種類を週5日、経鼻的に投与し、day0 から day28 群まで各週で解析した。全身状態の評価の為、体重測定、気管分岐部リンパ節の重量測定、気管支肺胞洗浄、エバンスブルーによる気管・肺からの血漿漏出量の測定を行い、気管と肺の炎症性変化や脈管の評価の為、H&E 染色、免疫染色および定量的 Real Time PCR を行った。また、誤嚥性肺炎症例剖検肺組織を観察し、ヒトとマウスの組織を比較した。さらにリンパ管新生阻害剤として、VEGFR-1～3 を阻害するアキシチニブと、VEGFR-3 を特異的に阻害する SAR 131675 を誤嚥と同時に経口投与し H&E 染色、免疫染色を行い解析した。病状評価として酸素飽和度の測定も行った。

誤嚥性肺炎マウスの気管と肺で炎症細胞の浸潤と一部リンパ濾胞の形成、およびリンパ管新生の亢進を認め、さらに気管では血管のリモデリングを認めた。誤嚥性肺炎症例剖検肺でも肺胞隔壁の肥厚、リンパ濾胞形成、リンパ管新生の亢進を認めた。qRT-PCR では気管と肺で炎症性サイトカイン、リンパ管新生因子である VEGF-C および VEGFR-3 の発現増加を認めた。さらに、アキシチニブや SAR131675 を投与した群では、未治療群に比べ肺のリンパ管新生が抑制され、酸素飽和度の低下が抑制された。

以上より本研究で作成したマウスモデルと誤嚥性肺炎剖検肺ではリンパ管新生亢進を中心に類似した所見を認め、本マウスモデルと誤嚥性肺炎との関連が示された。また、持続する炎症下ではリンパ管新生の亢進を認め、VEGFR 阻害剤が炎症を軽減させる可能性を示しており、誤嚥性肺炎のような持続する炎症を伴う疾患では、リンパ管が新たな解析や治療の標的となり得ることを示唆した。